

## СОСТОЯНИЕ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЖИВОТНЫХ ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

*Н.И. Яблчанский<sup>1</sup>, И.И. Зинкович<sup>2</sup>, И.А. Хрипаченко<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

<sup>2</sup>Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

### РЕЗЮМЕ

С использованием технологии спектрального анализа вариабельности сердечного ритма выполнен сопоставительный анализ состояния нейрогуморальной регуляции в первые 20 минут после введения экстремальных доз (6 мг/кг) изадрина у 11 выживших и 7 погибших кроликов. Показано, что для погибших характерна исходно более высокая мощность и более значимый ее рост в первые 5 минут после воздействия. Реакция со стороны парасимпатического домена у этих животных, напротив, характеризуется снижением его мощности. Вся регуляция у погибших животных как бы концентрируется в гуморальном звене. Состояние нейрогуморальной регуляции у выживших животных нормализуется в течение первых суток после воздействия.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вариабельность сердечного ритма, изадрин, экстремальные воздействия

### ВВЕДЕНИЕ

С состоянием регуляции связывают понятия адаптации, резервов здоровья, способности противостоять болезням и шансы умереть [4, 14]. Внедрение во врачебную практику компьютерных технологий контроля регуляторных систем, основанных на спектральном анализе вариабельности сердечного ритма (СА ВСР), создало реальные предпосылки для их практических приложений в оценке устойчивости организма к действию экстремальных факторов различной природы [3, 5, 10, 11, 15]. Настоящее исследование решало задачу оценки состояния нейрогуморальной регуляции в остром периоде после экстремального воздействия.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты поставлены на 18 кроликах-самцах породы Шиншилла массой тела от 2,2 до 2,8 кг, содержащихся в стандартных условиях вивария. В качестве экстремального воздействия использовали нагрузку  $\beta$ -симпатомиметиком изадрином: однопроцентный раствор подкожно однократно в дозе 6 мг/кг массы тела. По результатам экспериментов погибло 7 животных. Смерть наступала в первые 12-27 минут после нагрузки изадрином. Используемая нагрузка критическими дозами изадрина – естественная модель разрешения чрезмерных влияний самой разной природы и потому удовлетворяет решению поставленной задачи.

Анализ ВСР проводили с помощью компьютерного электрокардиографа “Cardiolab-2000” на пятиминутных последовательностях RR-интервалов ЭКГ в соответствии с действующими требованиями [3, 5]. До и на разных этапах эксперимента оценивали общую мощность спектра ВСР (TP,  $\text{мс}^2$ ), как меру мощности нейрогуморальной регуляции в целом, а также мощности спектра в трех выделенных его подобластях (доменах), соответственно, очень низких (VLF,  $\text{мс}^2$ ) – от 0,0033 до 0,05 Гц, низких (LF,  $\text{мс}^2$ ) – от 0,05 до 0,15 Гц и высоких (HF,  $\text{мс}^2$ ) – от 0,15 до 0,5 Гц частот, отражающих, соответственно, гуморальные, симпатические и парасимпатические влияния в общей регуляции, а также отношение мощностей низкочастотного и высокочастотного доменов, как показатель симпатовагального баланса (LF/HF, безразм.) [6, 7, 13]. Статистическую обработку проводили при помощи лицензионного пакета прикладных программ Statistica 5.5 (Stat Soft Rus) [2].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После нагрузки изадрином изменения ЭКГ всех кроликов носили в целом однотипный характер, соответствующий известным эффектам  $\beta$ -симпатомиметиков, и проявлялись уже в первые минуты от начала эксперимента. У выживших животных изменения ЭКГ ограничивались нарушениями фазы реполяризации, ускорением предсердно-желудочковой, желудочковой проводимости и тахикардией. У погибших помимо этих, но более выраженных, изменений имелись косвенные признаки перегрузки малого круга кровообращения. Через три часа после введения изадрина параметры электрической

активности в группе выживших кроликов соответствовали исходным.

Значения исходных спектральных показателей ВСП у животных выжившей и погибшей групп мало отличались (таблица 1). Статистически значимые различия имели место только для мощности очень низкочастотного домена (VLF), отвечающего гуморальным системам регуляции [9, 12]. Если у выживших на него приходилось 23%, то у погибших – более 50% общей мощности спектра ВСП. У погибших также имело место смещение исходного симпато-вагального баланса (LF/HF) в сторону симпатотонии.

Таблица 1

**Исходные значения показателей ВСП кроликов ( $M \pm m$ )**

Показатели	Погибшие (n=11)	Выжившие (n=7)
TP, $mc^2$	$389 \pm 173$	$492 \pm 165$
VLF, $mc^2$	$203 \pm 43^{(1)}$	$113 \pm 34$
LF, $mc^2$	$72 \pm 28$	$105 \pm 34$
HF, $mc^2$	$138 \pm 80$	$135 \pm 85$
LF/HF, безразм.	1,7	1,2

**Примечание.** <sup>(1)</sup>-  $p < 0,05$  в показателях сравниваемых групп животных

Наиболее типичные различия в исходных спектральных характеристиках ВСП погибших и выживших кролей демонстрируются на рисунках. На рис. 1. представлена исходная спектрограмма одного из кролей, погибшего после введения изадрина. Уровень регуляции изначально у этого животного оказался низким: TP = 190  $mc^2$ . Если сравнить данный случай с демонстрируемым на рис. 2, не трудно заметить, что мощность регуляции в нем оказывается почти в 4 раза ниже. Детерминанты регуляции в этом случае - гуморальная (VLF: около 3/4) и симпатическая (LF: 20% от TP). Исходно вегетативная регуляция у животного напряжена, что следует из сравнительно высокого значения симпато-вагального баланса.

На исходной спектрограмме одного из выживших животных (рис. 2.) обращает на себя внимание достаточно организованная регуляция. Прежде всего, весьма высокая общая мощность регуляции (TP). При этом на гуморальное звено (VLF) приходится лишь 1/4 ее мощности. В вегетативном звене мощность парасимпатического домена даже больше симпатического и отношение LF/HF оказывается меньше 1,0.

Полученные результаты находятся в соответствии с данными [4, 8], которые также показали, что низкая мощность спектра с нарушениями его структуры – один из серьезнейших предикторов сниженной устойчивости биосистем к действию экстремальных факторов, стрессу и другим катастрофическим состояниям, сопровождающимся гиперкатехоламинемией.

Погибшие и выжившие животные значимо различались по выраженности изменений спектральных характеристик ВСП в ответ на нагрузку изадринном. Общей реакцией на введение изадрина была метрономизация сердечного ритма с увеличением общей мощности спектра ВСП за счет образующих ее доменов у всех животных, независимо, выжили они, или нет.

Динамика общей мощности спектра ВСП существенно отличалась в сравниваемых группах животных (рис. 3). Для погибших характерны резкие, значительные, статистически достоверные колебания показателя. Выживших кроликов отличает более плавная динамика с выходом на исходные значения к 20 минуте эксперимента.

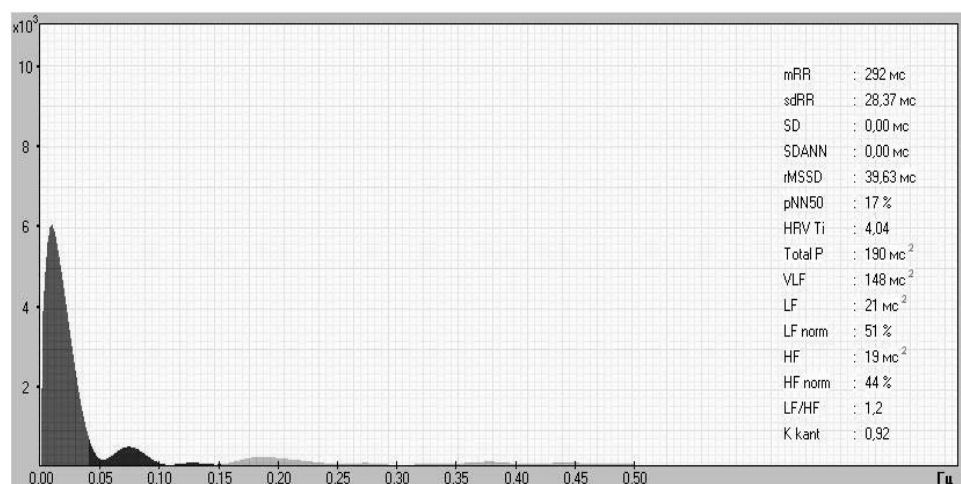


Рис. 1. Наиболее типичная исходная спектрограмма для погибших кроликов. Объяснения в тексте

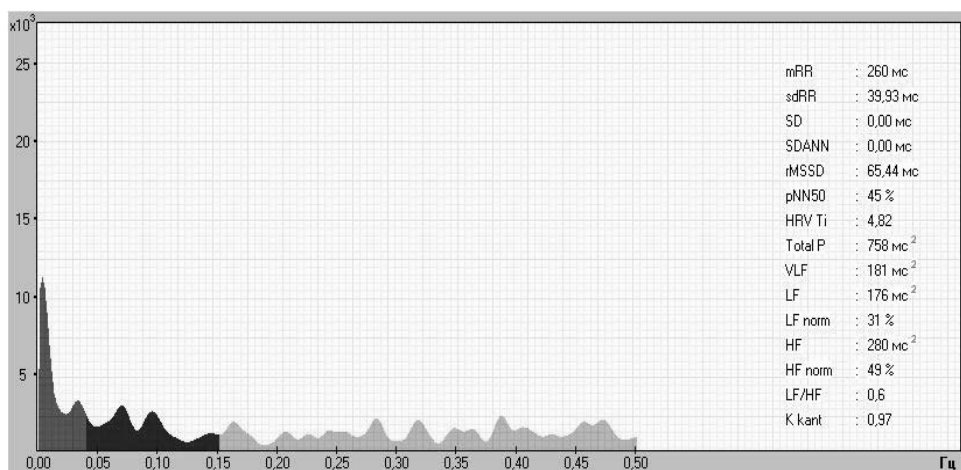


Рис. 2. Наиболее типичная исходная спектрограмма для выживших кроликов. Объяснения в тексте

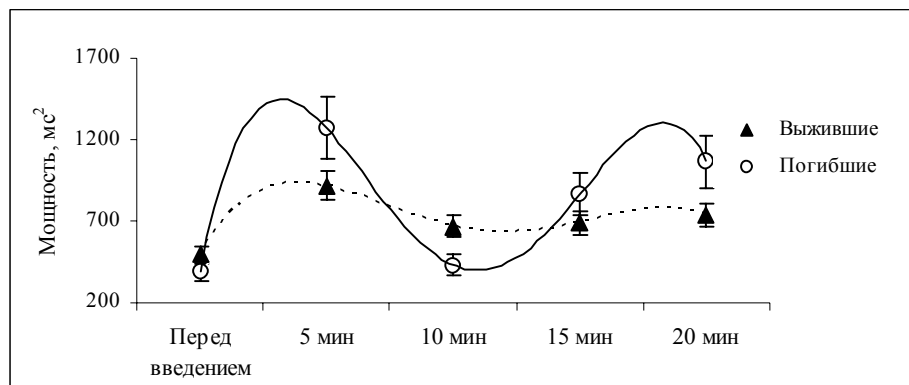
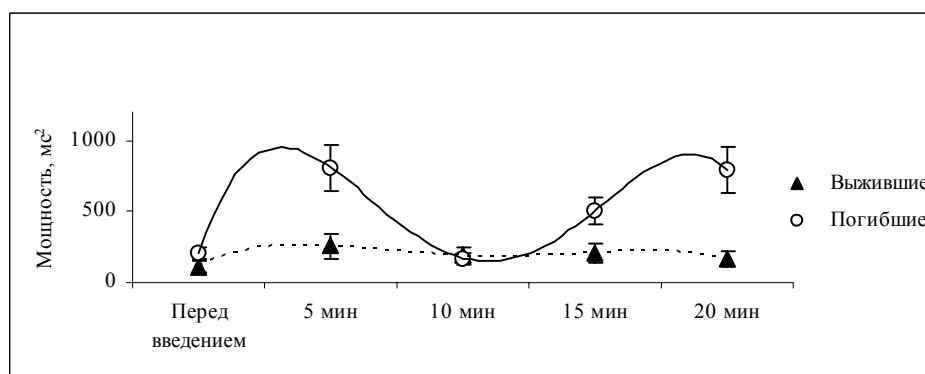


Рис. 3. Динамика общей мощности спектра ВСП (ТР, мс<sup>2</sup>) после нагрузки изадрином кроликов сравниваемых групп

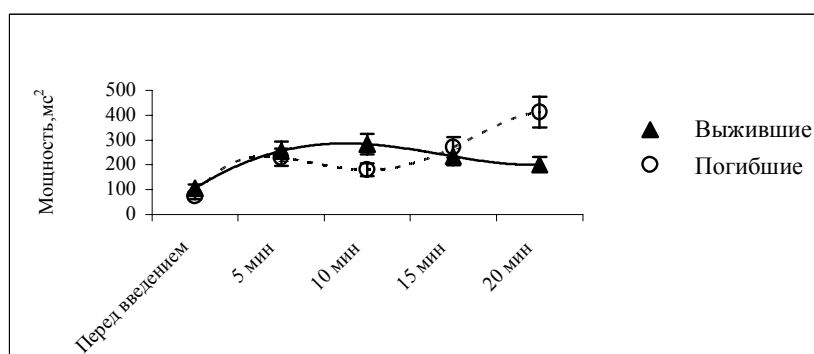
Изадрин-индуцированные изменения мощности очень низкочастотного домена (VLF)

соответствовали динамике ТР (рис. 4). Особенностью реакции данного домена у погибших кроликов был значимый рост его мощности в первые 5 минут опыта: показатель превышал исходные значения почти в 4 раза.



**Рис. 4.** Динамика мощности очень низкочастотного домена (VLF, мс<sup>2</sup>) ВСП после нагрузки изадрином кроликов сравниваемых групп

В отличие от гуморального, вклад вегетативных составляющих, симпатического и парасимпатического доменов, в общую спектральную мощность ВСП очень незначителен. Динамика мощности низкочастотного (LF) и высокочастотного (HF) доменов после введения изадрина у животных сравниваемых групп представлена на рис. 5 и 6. Примечательно, что в первые 15 минут эксперимента вклад низкочастотного диапазона спектральной мощности, характеризующего преимущественно симпатические влияния на сердце [1, 16], у животных сравниваемых групп практически одинаков, но к 20 минуте у выживших его мощность нормализуется, а у погибших многократно увеличивается, сигнализируя, возможно, о скорой гибели кролика (рис. 5).



**Рис. 5.** Динамика мощности низкочастотного домена (LF, мс<sup>2</sup>) ВСП после нагрузки изадрином кроликов сравниваемых групп

Вклад парасимпатического звена вегетативной регуляции (высокочастотный домен - HF) в общую спектральную мощность ВСП и его динамика также существенно отличается (рис. 6). После нагрузки изадрином у выживших наблюдается постоянный рост мощности данного домена. К 20 минуте опыта его величина удваивается в сравнении с исходными значениями. В группе погибших животных вклад низкочастотного домена в общую мощность регуляции после подъема в первые 5 минут снижается. В дальнейшем периоде наблюдения, вплоть до наступления смерти животных, значения его мощности остаются на этом уровне.

Реакцию животных, погибших после введения изадрина, отличает более сильное увеличение мощности домена, связанного с гуморальной регуляцией. Мощности доменов, отражающих вегетативную регуляцию, ее симпатическое и, особенно, парасимпатическое звенья, напротив, имеют тенденцию к снижению. Степень падения мощности этих доменов в отдельных случаях оказывается

настолько сильной, что по своей величине они становятся равными так называемому «белому шуму», отражая как бы «вырождение регуляции» [3].

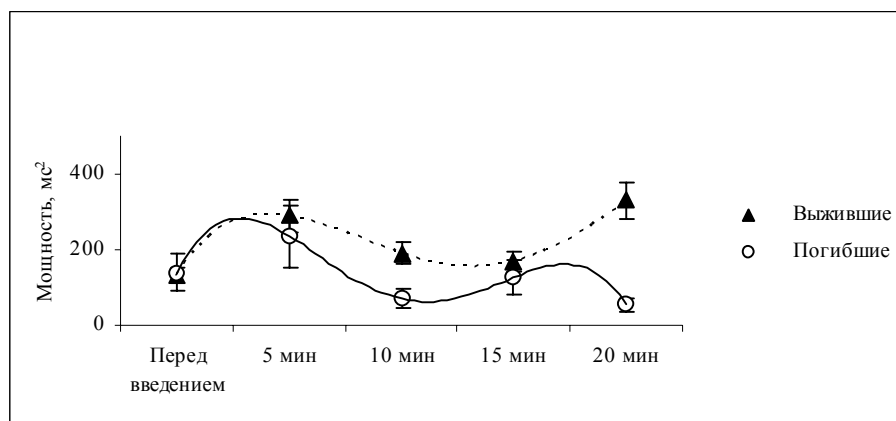


Рис. 6. Динамика мощности высокочастотного домена (HF, мс<sup>2</sup>) ВСП после нагрузки изадрином кроликов сравниваемых групп

Выявленные особенности соответствуют наблюдениям из клинической практики. Известно, что факторами высокого риска смерти даже при внешне благополучном самочувствии человека и отсутствии клинически значимых нарушений в различных системах считают драматически низкую вариабельность сердечного ритма со смещением спектральных доменов в сторону гуморального и симпатического звеньев регуляции при критическом падении мощности домена, соответствующего парасимпатическому звену [3, 9, 14, 15].

Таким образом, результаты показывают исключительно важное значение состояния регуляторных систем в устойчивости животных к действию экстремальных факторов. При малых отличиях в исходных значениях спектральных характеристик ВСП у выживших и погибших животных, для погибших характерна более высокая относительная мощность VLF диапазона. Реакции на воздействие изадрином со стороны регуляторных систем у всех животных качественно оказываются одинаковыми и состоят в повышении общей мощности регуляции за счет всех образующих ее доменов. Характер и степень изменений мощностей в доменах, соответствующих симпатическому и парасимпатическому звеньям вегетативной регуляции, у животных сравниваемых групп оказываются различными. Уже с 5 минуты после введения изадрина для погибших кроликов характерен рост мощности гуморального домена регуляции. Реакция на введение изадрина со стороны парасимпатического домена у этих животных, напротив, характеризуется снижением его мощности. В части случаев она «вырождается», создавая ложное впечатление о нормализации симпато-вагального баланса. Вся регуляция у этих животных как бы концентрируется в гуморальном звене. Регуляция у выживших животных по данным спектрального анализа ВСП нормализуется в течение первых суток после воздействия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ільїн В.М. // Фізіол. журн. 1999. Т. 45. № 5. С. 38-48.
2. Применение математических методов в исследованиях по физиологии человека / Под ред. В.Н.Казакова. Донецк. 2000. 84 с.
3. Яблучанский Н.И., Мартиненко А.В., Исаева А.С. Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека. Харьков. Основа. 2000. 88 с.
4. Goraya T.Y., Jacobsen S.J., Belau P.G. et all. // Mayo. Clin. Proc. 2000. Vol. 75. № 7. P. 681-687.
5. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // Europ. Heart J. 1996. Vol. 17. P. 354-381.
6. Kashiwagi K., Tsumura T., Ishii H., et all. // J. Glaucoma. 2000. Vol. 9. № 3. P.239-246.
7. Kawamoto M., Kaneko K., Hardian, Yuge O. // Am. J. Physiol. 1996. Vol. 271. № 2. Pt 2. P. H410-H416.
8. Kazuma N., Tataru K., Murata M. // Pediatr. Cardiol. 2000. Vol. 21. № 4. P. 403-406.
9. Kucera J.P., Heuschkel M.O., Renaud P., et all. // Circ. Res. 2000. Vol. 86. № 11. P. 1140-1145.
10. Newman W.H., Castresana M.R., Webb J.G. et all // Crit Care Med. 2000. Vol. 28. № 11. P. 3593-3598.

11. Opthof T., Coronel R., Rademaker H.M. et al. // Circulation. 2000. Vol. 101. № 25. P. 2975-2980
12. Tabata M., Takeshima T., Burioka N. et al. // Headache. 2000. Vol. 40. № 6. P. 457-463.
13. Tanaka H., Borres M., Thulesius O. et al. // J. Pediatr. 2000. Vol. 137. № 1. P. 63-67.
14. Tedesco C., Reigle J., Bergin J. // J. Cardiovasc. Nurs. 2000. Vol. 14. № 4. P. 38-56.
15. Windhagen-Mahnert B., Kadish A.H. // Cardiol. Clin. 2000. Vol. 18. № 2. P. 243-263.
16. Yuasa T., Takata S., Maruyama M. et al. // Hypertens. Res. 2000. Vol. 23. № 3. P. 213-218.

## СТАН НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТВАРИН ПРИ ЕКСТРЕМАЛЬНИХ ВПЛИВАХ

*М.І. Яблучанський<sup>1</sup>, І.І. Зінкович<sup>2</sup>, І.А. Хрипаченко<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

<sup>2</sup> Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

### РЕФЕРАТ

Порівняльний аналіз стану нейрогуморальної регуляції виконано з використанням технології спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму за перші 20 хвилин після введення екстремальних доз (6 мг/кг) ізадрина у 11 кроликів, що вижили, та 7 кроликів, що загинули. Показано, що для тварин, що загинули, характерна початково більш висока потужність і більш значне її зростання в перші 5 хвилин після впливу. Реакція з боку парасимпатичного домену у цих кроликів, навпаки, характеризується зниженням його потужності. Уся регуляція у тварин, що загинули, як би концентрується в гуморальній ланці. Стан нейрогуморальної регуляції у кроликів, що вижили, нормалізується протягом першої доби після впливу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** варіабельність серцевого ритму, ізадрин, екстремальні впливи

## NEURO-HUMORAL REGULATION OF ANIMALS UNDER EXTREME INFLUENCES

*N.I. Yabluchansky<sup>1</sup>, I.I. Zinkovych<sup>2</sup>, I.A. Khripachenko<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> V.N. Karazin Kharkiv National University

<sup>2</sup> Donetsk State Medical University named by M. Gorkiy

### SUMMARY

Comparative analysis of neuro-humoral regulation in the first 20 minutes after isoproterenol injection in extreme doses (6 mg/kg) was done in 2 groups of animals: 11 surviving rabbits and 7 – dead ones. It was shown, that the basic higher total power level of regulation and its more significant rise during the first 5 minutes after isoproterenol injection are typical for dead animals. Opposite, parasympathetic domain reactions of these animals are characterized by decrease of power. Regulation of dead animals is concentrated in humoral domain. Neuro-humoral regulation of surviving animals is normalized to the end of first experiment day.

**KEY WORDS:** heart rate variability, extreme isoproterenol influences